

Enteral product contg n-3-fatty acid or deriv and medium chain length tri:glyceride

Patent number: DE19503993
Publication date: 1996-08-14
Inventor: DESAGA JOHANN FRIEDRICH DR MED (DE)
Applicant: DESAGA JOHANN FRIEDRICH DR MED (DE)
Classification:
- **international:** A61K31/20; A61K31/23; A61K47/36; A23L1/09; A23P1/04; A23P1/12; A61K9/10; A61K9/127; A61K9/48
- **european:** A61K31/23, A23L1/30C2, A61K9/16H6F, A61K31/20, A61K31/202, A61K31/232
Application number: DE19951003993 19950208
Priority number(s): DE19951003993 19950208

Abstract of DE19503993

Medicament contg. nutrients or pharmaceuticals, for enteral admin. to improve glucose tolerance, insulin resistance or hyperlipidaemia in cases of obesity, metabolic syndrome or diabetes mellitus, or to treat and prevent gastrointestinal diseases or skin diseases (e.g. psoriasis) or similar diseases comprises a n-3-fatty acid (I), or a (I)-contg. cpd., and a medium chain length triglyceride (II), (I) and (II) both being at least 5% of the product.

1



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 195 03 993 A 1**

⑤① Int. Cl.⁸:
A 61 K 31/20
A 61 K 31/23
A 61 K 47/36
A 23 L 1/09
// A23P 1/04,1/12,
A61K 9/10,9/127,
9/48

②① Aktenzeichen: 195 03 993.9
②② Anmeldetag: 8. 2. 95
④③ Offenlegungstag: 14. 8. 96

DE 195 03 993 A 1

⑦① Anmelder:
Desaga, Johann Friedrich, Dr.med., 64678
Lindenfels, DE

⑦④ Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

⑦② Erfinder:
Antrag auf Teilnichtnennung
Desaga, Johann Friedrich, Dr.med., 64678
Lindenfels, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:

DE	41 33 694 C2
DE	40 42 437 C2
DE	40 22 815 A1

DE	40 12 894 A1
DE	39 07 649 A1
DE	39 03 057 A1
DE	38 15 581 A1
DE	37 34 147 A1
DE	37 26 299 A1
DE	37 22 540 A1
DE	37 21 137 A1
DE	36 23 021 A1
DE	34 38 630 A1
DE	33 25 130 A1
DE	31 52 174 A1
DE	28 31 507 A1
DE	44 32 633

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ Verwendung eines Produktes zur enteralen Versorgung mit Lebensmittelinhaltsstoffen oder Arzneimittelinhaltsstoffen
- ⑤⑦ Offenbart wird die Verwendung eines Produktes zur enteralen Versorgung mit Lebensmittelinhaltsstoffen oder Arzneimittelinhaltsstoffen zur Verbesserung von Glukoseintoleranz, Insulinresistenz oder Hyperlipidämie bei Adipositas, metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus sowie bei Magen-Darm-Erkrankungen oder Hauterkrankungen, wie Schuppenflechte, oder zur Prävention solcher Erkrankungen, bei dem mindestens einer der Lebensmittelinhaltsstoffe oder Arzneimittelinhaltsstoffe eine n-3-Fettsäure oder eine n-3-Fettsäure enthaltende Substanz mit einem Gehalt von wenigstens 5% ist und ein weiterer Lebensmittelinhaltsstoff oder Arzneimittelinhaltsstoff ein mittelkettiges Triglycerid (MCT) mit einem Gehalt von wenigstens 5% ist.

DE 195 03 993 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Produktes zur enteralen Versorgung mit Lebensmittelinhaltsstoffen oder Arzneimittelstoffen zur Verbesserung von Glukoseintoleranz, Insulinresistenz oder Hyperlipidämie bei Adipositas, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus sowie von Magen-Darm-Erkrankungen oder Hauterkrankungen, wie Schuppenflechte, oder zur Prävention solcher Erkrankungen.

Die Insulinresistenz ist eine metabolische Störung, die zu Hyperinsulinämie, Adipositas, Glukoseintoleranz und einem nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus führt. Häufig tritt zusätzlich eine Hypertonie und eine Fettstoffwechselstörung auf. Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität und Medikamente können die Insulinresistenz vermindern.

Im folgenden wird die Verwendung von Fischöl und mittelkettigen Triglyceriden (MCT) für diätetische oder ernährungsmedizinische Maßnahmen beschrieben, mit dem Ziel, eine Besserung von Insulinresistenz, Glukosetoleranz, Fettstoffwechselstörung und Hypertonie, eine Verminderung des Glukoseanstiegs im oralen Glukose-Toleranz-Test und nach einer gemischten Mahlzeit sowie geringere Nüchtern- und postprandiale Insulinkonzentrationen zu erreichen. Auch ist an eine Prävention dieser Erkrankungen gedacht.

Wesentliche Voraussetzungen für die Anwendung dieser Stoffe ist eine Verabreichung in größeren Mengen, was wegen des unangenehmen Geschmacks eine sensorische Maskierung und wegen des möglichen Auftretens gastrointestinaler Unverträglichkeitserscheinungen, überdies auch zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung, eine Mikroverkapselung oder stabile Dispergierung voraussetzt.

Die mit diesem Produkt möglichen Verwendungen sind in den Patentansprüchen angegeben.

Erfindungsgemäß verwendet wird somit ein Produkt zur enteralen Versorgung mit Lebensmittelinhaltsstoffen oder mit Arzneimittelinhaltstoffen, bei dem mindestens einer der Lebensmittelinhaltsstoffe oder Arzneimittelinhaltstoffe eine n-3-Fettsäure (auch als Omega-3-Fettsäure bezeichnet) oder eine n-3-Fettsäure enthaltende Substanz mit einem Gehalt von wenigstens 5% ist und ein weiterer Lebensmittelinhaltsstoff oder Arzneimittelinhaltstoff ein mittelkettiges Triglycerid (MCT) mit einem Gehalt von wenigstens 5% ist. Von den bezeichneten Stoffen eine Substanzmenge von je 0,1—0,5 g/kg Körpergewicht über längere Zeit verabreicht werden, mit dem Ziel, eine Besserung von Insulinresistenz, die aus welchen Ursachen auch immer auftritt, Glukosetoleranz, Fettstoffwechselstörung und Hypertonie, eine Verminderung des Glukoseanstiegs im oralen Glukose-Toleranz-Test und nach einer gemischten Mahlzeit sowie geringe Nüchtern- und postprandiale Insulinkonzentrationen zu erreichen, eine Normalisierung des Körpergewichts zu erleichtern oder in präventiver Absicht den genannten Krankheiten vorzubeugen.

Aus der P 44 11 414.1, die noch nicht veröffentlicht ist, ist ein Produkt zur enteralen Versorgung mit Lebensmittelinhaltsstoffen bekannt, bei dem die Lebensmittelinhaltsstoffe maskiert vorliegen, wobei mindestens einer der Lebensmittelinhaltsstoffe eine Fettsäure oder eine Fettsäuren enthaltende Substanz mit einem Gehalt von wenigstens 10% ist, die in einer plastifizierten Stärkematrix feindispersiert gebunden ist, wobei wenigstens ein Teil der Fettsäure(n) zumindest abschnittsweise in einer Amylose-Helix eingeschlossen ist. Es hat sich ge-

zeigt, daß diese Produkte auch hohe Konzentrationen von Lebensmittelinhaltsstoffen maskieren können, die bei Einnahme in höheren Dosen oder über längere Zeit Unverträglichkeitserscheinungen oder einfach nur den Unwillen bei den Personen, denen die Stoffe verabreicht werden sollen, hervorrufen können.

Daher wird bevorzugt ein für die erfindungsgemäße Verwendung gedachtes Produkt verwendet, bei dem die Fettsäure(n) in einer plastifizierten Stärkematrix feindispersiert gebunden sind, wobei wenigstens ein Teil der Fettsäure(n) zumindest abschnittsweise in eine Amylose-Helix eingeschlossen ist.

Eine weitere Verbesserung der Akzeptanz, Verträglichkeit und der erwünschten Resorptionsverzögerung erhält man durch einen Überzug, eine Abdeckung oder eine Maskierung und/oder Verkapselung des Produktes.

Allerdings ist es auch denkbar, die MCT-Öle auf einen absorbierenden Träger aufzubringen, ohne daß eine weitere Einkapselung oder ein zusätzlicher Schutz vor Oxidation vorgesehen sein muß.

Für die vorgeschlagene Maskierung und/oder Verkapselung können Stärkeprodukte, wie Maltodextrine, Cyclodextrine, beispielsweise Beta-Cyclodextrine, native oder modifizierte Stärken eingesetzt werden.

Es werden für das Verfahren Emulsionen oder Dispersionen benutzt, beispielsweise Nanoemulsionen, weiterhin können Phospholipide oder Liposomen eingesetzt werden.

Die Verfahren zur Durchführung der Verkapselung umfassen Koazervations- und Phasentrennungsprozesse, Sprüh-Trocknungsverfahren, Coating-Verfahren in der Wirbelschicht oder Extrusionsverfahren.

Das Produkt erhält durch Einkapselung, Form und aufgeführter Einkapselungsverfahren die für die erfindungsgemäße Verwendung notwendigen Eigenschaften.

Das Produkt kann dabei teilweise oder ganz aus Stärken bestehen, die durch Amylosekomplexierung mit Fettsäuren modifiziert und dadurch gegenüber den intestinalen Resorptionsvorgängen resistenter oder partiell resistenter wird.

Vorteilhaft werden bei dem Produkt die n-3-Fettsäuren, MCT-Fette und durch Komplexierung mit Fetten modifizierte und damit resistenter oder partiell resistent gemachte Stärke gemeinsam verwendet.

Die in dem Produkt verwendete Fettsäure oder Fettsäure enthaltende Substanz sollte Fischöl mit n-3-Fettsäuren oder Fischölkonzentrat mit erhöhtem Anteil von n-3-Fettsäuren sein.

Besonders vorteilhaft kann Fischöl und/oder hochraffiniertes n-3-Fischöl und/oder n-3-Fischölkonzentrat mit einem Gesamtanteil an n-3-Fettsäuren von mehr als 65% verwendet werden.

Es sollten hohe Eikosapentaensäure (EPA)-Konzentrationen in einem Anteil von mehr als 30% und/oder Dodekahexaensäure (DHA)-Konzentrationen mit einem Anteil von mehr als 20%, bevorzugt als EPA- oder DHA-Fettsäurekonzentrat, eingesetzt werden.

Weiter bevorzugt ist eine Verwendung der Fettsäuren als Triglyceride oder Acylester oder als DHA- und/oder EPA-Fettsäuren.

Auch sollte das Produkt zur erfindungsgemäßen Verwendung mittelkettige Fettsäuren enthalten.

Die Erfindung schließt es nicht aus, daß die n-3-Fettsäuren oder mittelkettigen Fettsäuren enthaltenden Produkte jeweils eigenständig hergestellt und verabreicht werden, sie können aber auch als Produktmi-

schung hergestellt und/oder verabreicht werden.

Verschiedenste Zusatzstoffe zu dem erfindungsgemäß verwendeten Produkt sind möglich, beispielsweise Aromastoffe, Farbstoffe, fettlösliche Substanzen, wie fettlösliche Vitamine, antioxidativ wirkende Substanzen, pharmakologisch wirksame Substanzen und viele mehr.

Wesentlich für die Erfindung ist es, daß die Inhaltsstoffe überwiegend oder ausschließlich vor einer möglichen Umwidmung Lebensmittel oder Lebensmittelinhaltsstoffe darstellen oder auch als Nahrungsergänzung oder Nahrungszusatz verwendet werden.

Weitere Zusatzstoffe können in das Produkt zur erfindungsgemäßen Verwendung eingebracht werden, so daß dieses den Vorschriften über den Gehalt an Eiweiß, Fetten, Kohlehydraten, Vitaminen und Mineralstoffen nach § 14 Diät-VO für diätetische Produkte zur Verwendung als Mahlzeit oder anstelle einer Mahlzeit für Übergewichtige entspricht. Auch kann das Produkt so gestaltet werden, daß es zusammen mit diätetischen Lebensmitteln den Vorschriften des genannten § 14 Diät-VO entspricht.

So kann das verwendete Produkt zusammen mit einer isokalorischen oder unterkalorischen Mischkosternährung verwendet werden.

Grundsätzlich ist es auch möglich, daß das erfindungsgemäß verwendete Produkt durch seine Zusammensetzung und auch für den Verwendungszweck ein Arzneimittel ist, das nur unter ärztlicher Überwachung eingesetzt werden darf. Insbesondere wird dabei an ernährungsmedizinische Maßnahmen außerhalb der Diätverordnung unter ärztlicher Kontrolle gedacht.

Bei der Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung stehen als Behandlungsziele eine Senkung des Insulinbedarfs oder eine Aufhebung der Insulinpflichtigkeit, eine Normalisierung der Blutzucker- und Blutfette bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ II oder bei diabetischem Sekundärversagen dar, weitere Behandlungsziele sind eine Senkung und Glättung des Blutzuckerspiegels bei diabetischem Sekundärversagen oder bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ II bzw. eine Normalisierung und Glättung des Blutzuckerspiegels bei nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ II oder Typ I.

In vielen Fällen kann auch eine Verminderung oder Vermeidung des Einsatzes oraler Antidiabetika, wie solcher vom Sulfonylharnstoff-Typ oder Biguanid-Typ, erreicht werden.

Auch ist als Behandlungsziel an eine Senkung der Insulinresistenz, der gestörten Glukosetoleranz, des verstärkten Blutzuckeranstiegs unter Kohlehydratbelastung und eine Normalisierung der Blutfettwerte bei metabolischem Syndrom oder Adipositas gedacht.

Es ist bereits erwähnt, daß eine Senkung der Insulinresistenz behandelt werden kann, die durch andere Ursachen oder Zustände hervorgerufen oder entstanden ist. Durch die Art der Herstellung unter Verwendung von Stärketrägern zusammen mit Fettsäuren oder Fettsäure enthaltenden Substanzen wird jedenfalls die Insulinantwort und/oder der Blutzuckeranstieg nach Kohlehydratbelastung erniedrigt und damit der glykämische Index des Produktes gesenkt.

Akzeptanz, Verträglichkeit und erwünschte Resorptionsverzögerung werden durch eine vorteilhafte Form des Produktes zum Beispiel in Pellets mit einem Durchmesser von 0,1 bis 3 mm verbessert.

Das Produkt kann mit einer Flüssigkeit verrührt werden, zu einem Teig, einer Suspension, einer Dispersion oder dergleichen, oder auch als Getränk, beispielsweise

einem Shake-Getränk, als Suppe oder Sauce verabreicht werden.

Die in der vorstehenden Beschreibung, in der Zeichnung sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung wesentlich sein.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Produktes zur enteralen Versorgung mit Lebensmittelinhaltsstoffen oder Arzneimittelinhaltsstoffen zur Verbesserung von Glukoseintoleranz, Insulinresistenz oder Hyperlipidämie bei Adipositas, metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus sowie bei Magen-Darm-Erkrankungen oder Hauterkrankungen, wie Schuppenflechte, oder zur Prävention solcher Erkrankungen, bei dem mindestens einer der Lebensmittelinhaltsstoffe oder Arzneimittelinhaltsstoffe eine n-3-Fettsäure oder eine n-3-Fettsäure enthaltende Substanz mit einem Gehalt von wenigstens 5% ist und ein weiterer Lebensmittelinhaltsstoff oder Arzneimittelinhaltsstoff ein mittelkettiges Triglycerid (MCT) mit einem Gehalt von wenigstens 5% ist.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Produkt die Lebensmittelinhaltsstoffe oder Arzneimittelinhaltsstoffe in einer plastifizierten Stärkematrix feindispersiert gebunden sind, wobei wenigstens ein Teil der Fettsäure(n) zumindest abschnittsweise in eine Amylose-Helix eingeschlossen ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die MCT-Öle auf einen absorbierenden Träger aufgebracht werden.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt mit einem Überzug oder einer Abdeckung versehen ist oder maskiert und/oder verkapselt ist.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß zur Maskierung und/oder Verkapselung Stärkeprodukte, wie Maltodextrine, Cyclodextrine, beispielsweise Beta-Cyclodextrine, native oder modifizierte Stärken, eingesetzt werden.
6. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß zur Maskierung und/oder Verkapselung Phospholipide und/oder Liposomen eingesetzt werden.
7. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß für die Maskierung und/oder Verkapselung Emulsionen, wie Nanoemulsionen, oder Dispersionen benutzt werden.
8. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß zur Maskierung und/oder Verkapselung Koazervations- und Phasentrennungsprozesse eingesetzt werden.
9. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Maskierung und/oder Verkapselung mittels eines Sprüh-Trocknungsverfahrens erfolgt.
10. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß für die Maskierung und/oder Verkapselung ein Coatingverfahren in der Wirbelschicht benutzt wird.
11. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß für die Maskierung und/oder Verkapselung ein Extrusionsverfahren eingesetzt wird.
12. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

zeichnet, daß bei dem Produkt n-3-Fettsäuren, MCT-Fette und durch Komplexierung mit Fetten modifizierte und damit resistent oder partiell resistent gemachte Stärke gemeinsam enthalten sind.

13. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettsäure oder Fettsäure enthaltende Substanz Fischöl mit n-3-Fettsäuren ist.

14. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettsäure oder Fettsäure enthaltende Substanz Fischölkonzentrat mit erhöhtem Anteil von n-3-Fettsäuren ist.

15. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt Fischöl und/oder hochraffiniertes n-3-Fischöl und/oder n-3-Fischölkonzentrat mit hoher Eikosapentaensäure (EPA)- und/oder Dodekahexaensäure (DHA)-Konzentration und/oder EPA- oder DHA-Fettsäurekonzentrat enthält.

16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das n-3-Fischöl und/oder n-3-Fischölkonzentrat mit einem Gesamtanteil von mehr als 65% vorliegen.

17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an EPA-Fettsäurekonzentrat größer als 30% ist.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an DHA-Fettsäurekonzentrat größer als 20% ist.

19. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettsäuren zumindest teilweise Triglyceride oder Acylester sind.

20. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettsäuren DHA- und/oder EPA-Fettsäuren sind.

21. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine der zusätzlich verwendeten Fettsäuren oder Fettsäure enthaltenden Substanzen mittelkettige Fettsäuren aufweist.

22. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt Aromastoffe und/oder Farbstoffe enthält.

23. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt fettlösliche Substanzen, wie fettlösliche Vitamine oder dergleichen, enthält.

24. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt eine antioxidativ wirkende Substanz enthält.

25. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt zumindest eine pharmakologisch wirksame Substanz enthält.

26. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt zusätzliche Inhaltsstoffe enthält, so daß es den Vorschriften über den Gehalt an Eiweiß, Fetten, Kohlehydraten, Vitaminen und Mineralstoffen nach § 14 Diät-VO für diätetische Produkte zur Verwendung als Mahlzeit oder anstelle einer Mahlzeit für Übergewichtige entspricht.

27. Verwendung nach Anspruch 1 zusammen mit einer isokalorischen oder unterkalorischen Mischkosternährung.

28. Verwendung nach Anspruch 1 zur Senkung des Insulinbedarfs oder Aufhebung der Insulinpflichtigkeit oder Normalisierung der Blutglukose- und Blutfettwerte bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ II.

29. Verwendung nach Anspruch 1 zur Senkung des Insulinbedarfs oder Aufhebung der Insulinpflichtig-

keit oder Normalisierung der Blutglukose- oder Blutfettwerte bei diabetischem Sekundärversagen.

30. Verwendung nach Anspruch 1 zur Senkung und Glättung des Blutzuckerspiegels bei diabetischem Sekundärversagen.

31. Verwendung nach Anspruch 1 zur Senkung und Glättung des Blutzuckerspiegels beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ II.

32. Verwendung nach Anspruch 1 zur Normalisierung und Glättung des Blutzuckerspiegels bei nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ II.

33. Verwendung nach Anspruch 1 zur Normalisierung und Glättung des Blutzuckerspiegels bei insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ I.

34. Verwendung nach Anspruch 1 zur Verminderung oder Vermeidung des Einsatzes oraler Antidiabetika.

35. Verwendung nach Anspruch 1 zur Senkung der Insulinresistenz, der gestörten Glukosetoleranz, des verstärkten Blutzuckeranstiegs unter Kohlehydratbelastung und der Normalisierung der Blutfettwerte bei metabolischem Syndrom.

36. Verwendung nach Anspruch 1 zur Senkung der Insulinresistenz, der gestörten Glukosetoleranz, des verstärkten Blutzuckeranstiegs unter Kohlehydratbelastung und zur Normalisierung der Blutfettwerte bei Adipositas.

37. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt in Pellet-Form, bevorzugt mit einem Durchmesser von 0,1 bis 3 mm, gebracht wird.

38. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt mit einer Flüssigkeit zu einem Teig, einer Suspension, einer Dispersion oder dergleichen oder zu einem Getränk, wie einem Shake, einer Suppe, Sauce oder dergleichen, verrührt wird.